Aus dem Hygienischen Institut der Universität Tübingen
Vorstand: Prof. Dr. K. Wolf

Über den heutigen Stand der Blutgruppenforschung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu

Tübingen

Vorgelegt von

MARGOT FRANK

aus Stuttgart

1933

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen.

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolf. Dekan: Prof. Dr. Wolf

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juli 1932

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern gewidmet!

Ueber den heutigen Stand der Blutgruppenforschung.

Die individuellen Unterschiede des menschlichen Blutes waren lange schon bekannt, mit Hilfe der normalen Isoagglutination, einer normalen natürlichen Eigenschaft des Blutes, die zuerst 1899 und dann 1900 von dem Amerikaner Shattock beobachtet und deren physiologisches Vorhandensein zwischen zwei gesunden Blutarten später durch Karl Landsteiner nachgewiesen wurde. Diese Isoagglutination bildet die Grundlage für die ganze Blutgruppenforschung und ermöglicht so eine spezifische Differenzierung der Menschen.

Auch im Blute der Tiere wurden durch den Gebrauch von Immunsera Variationen gefunden (Troisier).

Einteilung der Blutgruppen.

Auf Grund dieser isoagglutinatorischen Beziehungen unterschied man zuerst 1901 bei allen Menschen drei Gruppen, die ursprünglich als Menschengruppen, später dann als Blutgruppen bezeichnet wurden und nach Landsteiner folgende Bezeichnung erhielten:

Blutgruppe O = 1 = I
Blutgruppe A = 2 = II
Blutgruppe B = 3 = III

wobei die Blutgruppe O das Fehlen der beiden isoagglutinatorischen Eigenschaften der Blutkörperchen ausdrückt.

Daß auch die Eigenschaften A und B zusammen vorkommen, wurde erst 1902 von Decastello und Sturli beschrieben und 1906 von Jansky, 1910 von Moss als 4. physiologische Gruppe erkannt.

Das Wesen der drei Landsteinerschen Gruppen ist die spezifisch agglutinatorische Wirkung der Blutsera, die die Zusammenballung der roten Blutkörperchen bewirkt; und ebenso zeichnen sich die Blutkörperchen durch ihre spezifische Agglutinabilität aus. Durch die Untersuchungen von v. Dungern und

Hirszfeld weiß man, daß im menschlichen Serum zwei solcher Isoagglutinine vorkommen, die man als Isoantikörper bezeichnen und den in den Blutkörperchen vorhandenen Antigenen gegenüberstellen kann.

Es enthält also das Serum der Blutgruppe A ein Agglutinin, das auf die Blutkörpercheneigenschaft B wirkt, also die Blutgruppen AB und B agglutiniert und daher Anti-A genannt wird. Dem Serum der Blutgruppe O hingegen fehlte jede Agglutinationswirkung, die Blutkörperchen aber wurden vom Serum aller drei Gruppen agglutiniert, da es beide Agglutinine Anti-A und Anti-B enthält. Die Antikörper Anti-A (α) und Anti-B (β) kommen also gerade umgekehrt im Serum der einzelnen Individuen vor, wie die Antigensubstanzen der Blutkörperchen, die Agglutinogene A und B.

Daraus ergab sich die heute noch gültige Landsteinersche Regel, daß immer diejenigen Agglutinine wirklich vorhanden sind, welche bei den anwesenden Blutkörpercheneigenschaften physiologisch bestehen können. Von Dungern und Hirszfeld nahmen die ursprünglichen Vorstellungen von Landsteiner sowie von Decastello und Sturli wieder auf und haben sie auf die inzwischen nachgewiesenen vier Blutgruppen übertragen, und man kam so zu folgendem Schema:

	Die Blutkörperchen		Das Serum	Formel
	enthalten d. agglut. Substanz	werden agglutin. durch Gerinnung d. Gruppe	enthält	
Gruppe I	O	—	Anti-A Anti-B	O α β
Gruppe II	A	III	Anti-B	A β
Gruppe III	B	II	Anti-A	B α
Gruppe IV	AB	I, II, III	—	AB o

Nicht spezifische Isoagglutinationen.

Alle theoretischen und praktischen Betrachtungen setzen nach der Landsteinerschen Regel voraus, daß es eine Autoagglutination nicht gibt. Klinisch sind aber einige Fälle bekannt: Man fand Autoagglutination bei bestimmten Erkrankungen als vorübergehendes Symptom z. B. bei Ikterus haemolyticus etc. Diese Agglutination war aber ihrem Wesen nach mit der Geldrollen-

bildung der Erythrocyten identisch, also eine Scheinagglutination (Lattes). Bei echter Agglutination wurde nie Geldrollenbildung beobachtet; diese ist auch in keiner Weise als spezifisch zu betrachten, sondern hängt mit der Veränderung der Blutkörperchen zusammen und hat nach Careri nichts mit den Blutgruppen zu tun.

Außer dieser Pseudoagglutination gibt es noch die sog. Kälteagglutination (von Amzel, Hirszfeld 1925, Landsteiner und Levine und Chen-Pien 1926, Kettel 1928, 29, 30 untersucht), die unter Bindung eines Antikörpers verläuft (nach Landsteiner), d. h. das Serum vermag in der Kälte die eigenen Blutkörperchen zu agglutinieren.

Die nachgewiesenen Kälteagglutinine haben aber für die Bluttransfusion kaum Bedeutung, da die Körpertemperatur nicht erreicht wird, und die Wirksamkeit hierbei nicht eintritt. Dagegen sind sehr oft fehlerhafte Gruppenbestimmungen die Folge der Nichtkenntnis des K-Agglutinins; dieses K-Agglutinin scheint beim Neugeborenen noch nicht vorzukommen oder nur in ganz geringer Stärke. Man nimmt an, daß es aus dem Blut der Mutter stammt. Der K-Rezeptor, der von der Blutgruppensubstanz A und B verschieden ist (Hirszfeld), wurde dagegen schon bei 3 bis 4 Monate alten Foeten von Kettel nachgewiesen.

Bei einem weiteren nicht spezifischen Isoagglutinationsvorgang handelt es sich um das Forßmann-Antigen, das 1911 entdeckt wurde, und sich in den Organen von Tieren findet. Es bewirkt die Bildung von spezifischen Antistoffen, die Agglutination und Hämolyse von Schafblutkörperchen herbeiführen. Es hat sich gezeigt, daß Menschenblutkörperchen der Gruppen A und AB das Antigen selbst oder eine Komponente davon enthalten. Das A-Antigen muß also zusammengesetzt sein 1. aus einer Komponente, die auch das F-Antigen enthält, 2. aus einer Komponente, die bei einer Gruppe von Schweinen vorhanden ist und 3. aus einer spezifischen A-Komponente (T. Thune und Andersen). Zwischen dem A-Antigen im A-Blutkörperchen und dem F-Antigen muß ein Abhängigkeitsverhältnis bestehen (Immunisierungsversuche!).

Das Resultat dieser Versuche zeigt, daß auch Schimpansenblut der Gruppe A, ebenso wie das entsprechende Menschenblut, einen Faktor enthält, der sich auch im F-Antigen findet (cit. Steffan). Die Rezeptoren A und B haben damit wohl

schon vor der Differenzierung des Menschen und der anthropoiden Affen aus der gemeinsamen Stammform existiert.

Als letztes wichtiges Blutkörperchen-Phänomen ist das Thomsen-Agens zu nennen, das 1926 entdeckt wurde. Es handelt sich dabei um bakterielle Neubildung eines spezifischen Blutkörperchenrezeptors, so daß z. B. B-Blut nach mehrtägigem Eisschrankaufenthalt von jedem beliebigen Serum agglutiniert wurde. Es muß also ein unbekanntes Agens, wohl bakterieller Natur, imstande sein, die normalen Blutkörperchen so zu beeinflussen, daß ein latenter Rezeptor frei wird, wodurch die Blutkörperchen in dem entsprechenden Agglutinin agglutinabel werden. Das Thomsensche Phänomen ist also von theoretischer und praktischer Bedeutung, um sich vor Irrtümern zu schützen.

Weitere Teilung der 4 Landsteinerschen Gruppen.

Nach der Entdeckung der 4-Gruppenteilung der Erythrocyten verschiedener Menschen durch Landsteiner 1901 und Decastello und Sturli 1902 tauchte die Frage der Möglichkeit nach weiterer Unterteilung der Gruppen auf. Die von Landsteiner entdeckten Differenzierungen innerhalb der 4 Gruppen und von v. Dungern und Hirszfeld festgestellten Untergruppen innerhalb der Gruppe A erklärt Hirszfeld aus den in der Gruppendifferenzierung durch die enge Wärmeamplitude der Auto-Antikörper auftretenden kleinen Schwankungen verständlich.

Schon seit den ersten Untersuchungen von Landsteiner und Biffi entdeckte man quantitative Unterschiede mancher Blutkörperchen und mancher Sera. Nach den Beobachtungen von Dyke und später von Hesser ergab sich, daß der Titer der Sera mit den Agglutininen und für das einzelne Agglutinin ganz verschieden sein kann. Auch die Erythrocyten zeigten eine verschiedene Empfindlichkeit. Landsteiner und Levine haben gezeigt, daß ein bestimmtes Agglutinin α_1, das nach seiner thermischen Amplitude als Kälte-Agglutinin (nicht identisch mit den banalen Kälteagglutininen) bezeichnet werden darf, Blutkörperchen vom Typus A_1 agglutinieren, zugleich aber auch Blutkörperchen der Gruppe O.

Die Erfahrungen, die man 1930 machte, haben gezeigt, daß

die A-Gruppe keine Einheit ist, sondern aus zwei verschiedenen selbständigen Typen A und A' besteht, die erbmäßig bedingt sind, also nicht auf Modifikationen beruhen. Die Bezeichnung A und A' wurde von Thomsen, Friedenreich und Worsae gewählt und später von Landsteiner mit den oben schon genannten Buchstaben A und A_1 benannt.

Bei den Beobachtungen, die man mit den vorbehandelten Sera machte, dachte man zuerst an Maskierung der wirklichen Gruppen (Culpepper und Abelson) oder an Auto- und Pseudoagglutination (Kokker, Andersen).

Durch die wiederholt beobachteten toxischen Erscheinungen nach Bluttransfusionen nahm Coca an, daß es sich um qualitative Unterschiede zwischen den Antigenen ein und derselben Gruppe handeln muß.

Nach Thomsen sollen die Gruppen A_1 und A_2 genetisch als einander gleichwertig und den übrigen Gruppen beigeordnet zu betrachten sein, wie O und B; er bezeichnet sie daher nicht als „Untergruppen". Aber serologisch betrachtet muß man von Untergruppen einer serologischen Einheit sprechen (Bindungsvermögen von Anti-A (α). Nach Thomsen gebe es also 6 Phänotypen: O, A_1, A_2, B, A_1B, A_2B. Das gemeinsame Charakteristikum der beiden A-Gruppen ist die Agglutinabilität in Anti-A-Serum der Gruppen O und B. Der Unterschied von A_1 und A_2 liegt in der Dominanz von A_1 über A_2, d. h. in der quantitativ verschiedenen Bindungsfähigkeit gegenüber Anti-A, welches von Lattes, Cavazutti und Mino als unteilbar aufgefaßt wurde. Landsteiner nimmt eine Qualitätsverschiedenheit von A_1 und A_2 an, wodurch er die elektive Reaktion der Gruppen A_1 und A_2 mit bestimmten Sonderagglutininen α_1 und α_2 erklärt. Nach Steffan beweist dies nur die verschiedene gesamte biochemische Struktur der Blutkörperchen A_1 und A_2. Von den oben genannten Sonderagglutininen sollen nach neueren Untersuchungen α_1 mit A_1 und A_2 reagieren und α_2 ein Agglutinin gegen O in den A_2O Blutkörperchen vorstellen (Steffan). Eine scharfe Trennung zwischen A_1 und A_2 konnte 1929 Friedenreich und Worsae durch Absorption eines bekannten Anti-A-Serums nachweisen durch den verschiedenen Verlauf ihrer Absorptionskurven. Es werden nämlich bei einer bestimmten Agglutininkonzentration nur die empfindlicheren A_1-Blutkörperchen agglutiniert, während die weniger empfindlicheren A_2-Blutkörperchen nicht agglutiniert

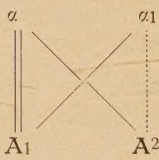
werden. Dabei ist sehr wesentlich, daß die beiden Typen keine Uebergänge zeigen.

Der Unterschied zwischen A_1 und A_2 läßt sich auch durch absorbiertes Anti-A-Serum feststellen, denn nach von Dungern und Hirszfeld (1911) werden die 2 Untergruppen dadurch charakterisiert, daß nach Absorption von Anti-A-Serum mit Blutkörperchen gewisser A-Individuen ein Agglutininrest zurückbleibt, der Blutkörperchen anderer A-Individuen noch zu agglutinieren vermag. O. Thomsen arbeitet mit der Absättigung des Isoagglutinins α um A_1 und A_2 zu trennen. Außerdem sind noch andere Methoden zur Scheidung zwischen A_1 und A_2 beschrieben, wie die Wirkung des α-Lysins (Thomsen) und die Wirkung „spezifischer Kälteagglutinine" (Landsteiner und Mitarbeiter).

Akune (1932) zeigt nun auch, daß sich die Typenunterschiede durch Komplementbindungsversuche auch in wäßrigen und alkoholischen Erythrocytenextrakten vorfinden; so gelang der Nachweis im Blutserum, Speichel und Harn.

Es besteht also die Möglichkeit durch eine Reihe von Reaktionen einwandfrei festzustellen, ob ein Mensch zur A_1 oder A_2-Gruppe gehört.

Was die relative Stärke von A_1 und A_2 betrifft, so vermutet Friedenreich (1931), daß das Isoagglutinin α aus einem stark- und einem schwach-aviden Anteil besteht und stellt folgendes Schema auf:



in dem die Doppellinie stark Affinität, die einfache eine mäßige und die gestrichelte eine geringe Affinität bedeutet.

„Die Schwäche des Rezeptors A_2 ist zwar nicht unbedingt nötig, sie begünstigt aber das Auftreten von α innerhalb der A-Gruppe" schreibt Friedenreich und erklärt damit das häufige Auftreten des abnormen Agglutinins innerhalb der AB-Gruppe, weil der A-Bestandteil schwach ausgeprägt ist.

Es zeigte sich auch, daß sowohl A_1 als auch A_2 über O dominieren; gegenüber B besteht eine gewisse geringe Depression des A_1-Rezeptors. Die Dominanz von B über A_2 dagegen ist ausge-

sprochen stark, so daß der A_2-Rezeptor in der Gruppe A_2B sehr schwer nachzuweisen ist.

Die gruppenspezifische Differenzierung während der Ontogenese.

Wie steht es mit der quantitativen Entwicklung der gruppenspezifischen Rezeptoren A und B bei Neugeborenen? Es zeigt sich, daß beim Neugeborenen und beim Säugling Agglutinationen seltener auftreten als bei Erwachsenen. Kemp bewies, daß die A und B-Rezeptoren in den Erythrocyten schon früh im Foetalleben (2.—3.—6. Monat) entwickelt sind (von Dungern und Hirszfeld), und die Stärke der Rezeptoren gleich der der Erwachsenen ist. Thomsen hält dies für einen Schutzmechanismus gegen mütterliche Isoantistoffe. Versagt dieser Mechanismus, so kann die heterospezifische Frucht schweren Gefahren ausgesetzt werden. So erklärt man auch die Schwangerschaftstoxikosen und die Eklampsie (Hirszfeld), was aber durch die meisten Untersuchungen nicht bestätigt wurde. Die Agglutinine dagegen treten viel später auf, ja sie fehlen beim Neugeborenen sehr häufig. Nach der Geburt nehmen sie in recht verschiedenen Zeiträumen immer mehr zu. In einem Fall wurde der endgültige Titer erst im 2. Lebensjahr erreicht (von Dungern und Hirszfeld). Aber auch das Gegenteil kam vor, Jones beschrieb einen Fall von einem 7 Monate alten Foet, bei dem er Agglutinine beobachtete.

Von Dungern und Hirszfeld nehmen daher die Serumeigenschaft als Produkt der Körperzellen an, während die Agglutinogene als zelluläre Eigentümlichkeiten der Erythrocyten zu betrachten sind. Reche erklärt das Fehlen der Agglutinine im Blut der Säuglinge mit dem Fehlen der nötigen Energien, Agglutinine zu bilden. Er führt dabei u. A. auch das zeitweise Fehlen der Agglutinine bei Schwangerschaft (Schneider) als Beweis dafür an.

Die Konstanz der Blutgruppen.

Ueber die Blutgruppenzugehörigkeit als konstante Eigenschaft jedes Individuums (Landsteiner) liegen viele Beobachtungen vor. Doch die von Landsteiner aufgestellte These über die

Konstanz der Blutgruppen während des ganzen Lebens wurde oft in Zweifel gesetzt. Im Laufe der letzten acht Jahre berichteten eine Anzahl von Arbeiten über Titerschwankungen, die innerhalb kurzer Zeiträume durch gewisse Krankheiten vorkommen können.

So z. B. beschrieben Raphalkes, Briand, Spindler Aenderungen der Blutgruppen bei septischen Erkrankungen, Malaria und Paralyse. All diese Feststellungen beruhten auf Fehlern und Täuschungsmöglichkeiten, die in oben beschriebenen Pan-Pseudoagglutinationen bestehen, die sich bei schweren Erkrankungen sehr häufig finden. Sehr oft sind auch mangelhafte Technik oder schwache Agglutinationen bei der AB-Gruppe als Ursache anzusehen. Unter Beachtung all dieser Fehlerquellen ist bis jetzt kein einziger Fall von Blutgruppenänderung während des Lebens in der Literatur bekannt.

Ueber die Vererbung der Blutgruppen A und B.

Daß diese individuell konstanten Blutgruppeneigenschaften gesetzmäßig vererbt werden, ist schon lange bekannt und gilt heute als eine unbestrittene Tatsache. Doch die endgültige Entscheidung über die Annahmen für den biologischen Erbgang stehen noch aus. Darüber bestehen zwei einander widersprechende Hypothesen: Die zwei-Gen-Hypothese von v. Dungern und Hirszfeld und die drei-Gen-Hypothese mit der Annahme dreifacher Allelie (nach Bernstein) oder drei gekoppelte Erbeinheiten nach T. Furuhata.

Nach v. Dungern und Hirszfeld, die die ersten grundlegenden Untersuchungen über Vererbung der Blutgruppen machten, stellten die Agglutinogene der roten Blutkörperchen A und B zwei unabhängige dominante Merkmale dar, denen die Agglutinine α und β als recessive Eigentümlichkeiten des Serums gegenüberstehen. Das gleichzeitige Vorkommen der Agglutinogene und Agglutinine ist nur bedingt möglich. Es können nach der Landsteinerschen Regel (1901) also nur folgende Kombinationen bestehen:

A und B, A und β, B und α, α und β, woraus sich folgendes Blutgruppenschema aufstellen läßt:

Blutgruppe	Agglutinogene	Agglutinine
I (AB)	A + B	—
II (Aβ)	A	β
III (αB)	B	α
IV (αβ)	—	α + β

Setzt man die den Agglutinogenen A und B entgegengesetzten recessiven Eigenschaften Nicht-A=a und Nicht-B=b, so erhält man die in mendelnder Bedeutung von einander abhängigen Allelenpaare:

Aa und Bb

Es existieren somit folgende Gametenkonstitutionen: A B, A b, aB, ab, die 16 Nachkommenkombinationen mit 4 Phänotypen (= den vier Blutgruppen O, A, B, AB) und 9 Genotypen ergeben. Daraus ergibt sich bei der Vererbung die Mendelsche Spaltungsformel:

9 AB : 3 Ab : 3 aB : 1 ab.

Dies entspricht aber nicht dem beobachteten Zahlenverhältnis der Gruppenverteilung, da AB gewöhnlich seltener, ab häufiger beobachtet wird. Eine zufriedenstellende Erklärung findet der Widerspruch des Mendelschen Verhältnisses 9 : 3 : 3 : 1 durch die sog. ausgeglichenen Blutgruppen, die Steffan in seinem Handbuch eingehend beschreibt.

Nach v. Dungern und Hirszfeld stellt die Gruppe I (AB) die Kombination der beiden dominanten Gene, Gruppe IV (O) die der beiden recessiven Gene vor.

Entgegen dieser Anschauung steht Bernstein (1925): die zwei unabhängig mendelnden Gen-Paare werden durch die Vorstellung dreier Allelen ersetzt: A, B und ab = R, wobei A und B dominante Eigenschaften sind, R = ab ein und dieselbe recessive Eigenschaft bedeutet (nach Bernstein). Von diesen drei Eigenschaften können immer nur zwei in einem Individuum vorhanden sein. Es lassen sich also hier 9 Kombinationen mit 4 Phänotypen und 6 Genotypen bilden.

Das Typenschema nach Bernstein ist also folgendes:

Blutgruppe	Phänotyp	Genotyp	
		homogamet.	heterogamet.
AB	AB	—	2. AB
A	A	1. AA	2. AR
B	B	1. BB	2. BR
O	R	1. RR	—

Furuhata hat unabhängig von Bernstein die Hypothese der drei gekoppelten Erbeinheiten aufgestellt. Er erkannte 1927, daß bei der drei-Gen-Hypothese Bernsteins α und β unberücksichtigt erschienen. In seiner neuen Hypothese werden also auch die Agglutinine als Vererbungsmerkmale oder Gene in Betracht gezogen:

Gene der Blutkörperchen = A, B

Gene des Serums = a, b

Da nach Furuhata diese 4 Blutgene nicht allein bestehen können, treten sie gekoppelt auf, so daß drei Vererbungseinheiten zu unterscheiden sind:

Ab, aB und ab und

aa = α

sollen als die Agglutinine erscheinen.

bb = β

Nun bestehen die Blutgruppen eines jeden Menschen aus 2 Allelen und es ergeben sich 6 verschiedene Kombinationen, die er mit I, II^p, II^h, III^p, III^h, IV bezeichnet.

Aeußerlich ist diese Form dieselbe wie die Bernsteinsche, nur innerlich zeigt sich das Fehlen der Agglutinogene A und B und das Vorhandensein der Agglutinine α und β im Serum.

Die hypothetischen Erbgänge unterscheiden sich vor allem biologisch durch den Inhalt der Keimzellen. Bei der zwei-Gen-Hypothese gelangen die A und B-Eigenschaften in eine Keimzelle, was nach der drei-Gen-Hypothese bestritten wird. Daher unterscheiden sich auch die beiden Hypothesen in ihren Vererbungsprodukten, als bei ersterer (v. Dungern und Hirszfeld) aus einer elterlichen Verbindung AB × O Kinder aller vier Gruppen entstehen können, nach letzterer aber nur A- und B-Kinder. Außerdem hat sich ergeben, daß aus Verbindungen

$AB \times A$
$AB \times B$
$AB \times AB$

nach der zwei-Gen-Hypothese Kinder aller vier Gruppen, nach der drei-Gen-Hypothese dagegen nie O-Kinder entstehen können.

Nach diesen beiden Vererbungsregeln wurden Berechnungen angestellt, wieviel Kinder in den einzelnen Gruppen von 2300 Müttern (Haselhorst 1930) mit bekannter Gruppe zu erwarten seien, einmal nach v. Dungern und Hirszfeld, dann nach Bernstein.

Es ergab sich eine verblüffende Uebereinstimmung zwischen den Erwartungen und den gefundenen Zahlen. Die Zahlen sprechen in der Rubrik Mutter O Kind AB und Mutter AB Kind O, für die Gültigkeit der Bernsteinschen Regel.

Nun wurden zahlreiche Blutgruppenbestimmungen über die Blutgruppenkombination: Mutter AB-Kind O von Haselhorst, Schiff, Lauer u. A. gemacht, worunter ein Fall von Mutter AB-Kind O bekannt wurde. Doch nehmen die Verfasser über den Bericht dieses Falles an, daß der A-Faktor beim Kind genotypisch wohl vorhanden sei, sich aber phänotypisch nicht beweisen ließe. Die Ergebnisse der Untersuchungen von 100 Familien mit 206 Kindern von Sabolotny (1931) sprächen zugunsten der Bernsteinschen Theorie.

Nach Johannsen ist die Annahme zweier unabhängiger Allelomorphenpaare nicht haltbar. Die Gültigkeit der Bernsteinschen Erbformel wurde an den Beispielen der Frankfurter Blutgruppenverteilung zahlenmäßig und graphisch demonstriert.

Die in der älteren Literatur vorkommenden Abweichungen von Bernsteins Hypothese veranlaßten K. H. Bauer die dritte formell mögliche Hypothese, die sog. Koppelungshypothese, die der von Kirihata und Haku sehr ähnlich ist, aufzustellen. Er will damit das Vorkommen der O Kinder von AB Müttern und umgekehrt erklären. Aber schon 1925 betonte Bernstein, daß die Koppelungshypothese (Blutgruppengene in einem Chromosomenpaar) mit den Bevölkerungsstatistiken unvereinbar ist. Auch diese von Bauer aufgestellte Hypothese hat sich als unannehmbar ergeben, da sie zu denselben quantitativen Ergebnissen führen muß, wie die zwei-Gen-Hypothese von v. Dungern u. Hirszfeld, die nicht anerkannt werden kann (Fischer).

Schiff, Debré, Juhàsz-Schäffer, Lattes, Thomsen bestätigten die Bernsteinsche Hypothese durch Untersuchungen (1929) an Kindern und Müttern und fanden nie ein O Kind, das von einem AB-Elternteil stammte. Die Zahlen stellen eine vollständige Bestätigung der Bernsteinschen Regel über die Vererbungsweise der Blutgruppen dar, ist aber mit der Annnahme zweier voneinander unabhängiger Gen-Paare unvereinbar Die Gültigkeit der Bernsteinschen Erbformel ist demnach als gesichert anzusehen.

1930 wurde die Hypothese der dreifachen Allelie erweitert zu der vier-Gen-Hypothese (Thomsen), indem man für A_1 und A_2 besondere Gene annahm, nachdem aus Familienuntersuchungen von Landsteiner 1929, Landsteiner und Levine 1930, Thomsen, Friedenreich und Worsae 1929/30 die Zweiteilung von A festgelegt wurde. Die Gene treten also nicht mehr in der Dreizahl, sondern in der Vierzahl: O, A_1, A_2, B auf. Die sechsgliedrige Formel der vier-Gen-Hypothese

$$O,\ A_1,\ A_2,\ B,\ A_1B,\ A_2B$$

läßt erkennen, daß die theoretischen Erwartungen des zahlenmäßigen Verhältnisses zwischen A_1 und A_2, wie auch zwischen A_1B und A_2B mit den tatsächlichen Befunden des bearbeiteten Materials gut übereinstimmen. Es ergab sich nur eine sehr geringe mittlere Abweichung von

$$\pm\ 0{,}14\ \%$$

In den letzten Monaten kamen die Fragen der Vererbung der Blutgruppen zu einem gewissen Abschluß. Die Forscher haben sich zugunsten der Bernsteinschen Hypothese ausgesprochen. Damit ist auch die Frage, ob O Mütter AB-Kinder bzw. umgekehrt haben könnten, geklärt (Juhàsz-Schäffer 1932).

Die gruppenspezifischen Immunrezeptoren M,N und P.

Im Jahre 1927 stießen Landsteiner und Levine bei der Herstellung von Immunseren für A und B, wofür sie Kaninchen benutzten, auf eine von den vier Blutgruppen unabhängige Gruppierung des menschlichen Blutes. Es sind dies Antikörper, die gegen gruppenspezifische Bestandteile gerichtet sind, sich nicht mit A und B decken und nur bei bestimmten Personen vor-

kommen. Diese besonderen neuen Rezeptoren wurden von Landsteiner und Levine mit den Buchstaben M, N und P bezeichnet; sie kommen häufig vor und erweisen sich als ausgesprochen erblich bedingt.

Zwischen M und N sollen enge Beziehungen bestehen, P dagegen zeigt keine charakteristische Gruppenverteilung und kommt unabhängig von M und N, hauptsächlich bei den farbigen Rassen (wie auch M) vor. Für P liegen bis jetzt noch keine umfassenden Beobachtungen vor. *

M und N sind selbständige dominante Merkmale, die einzeln oder gemeinsam auftreten können (Untersuchungen von Wellisch), aber nie wurde ein Mangel von beiden zugleich beobachtet (Landsteiner und Mitarbeiter).

Bei den ersten Versuchen von Landsteiner und Levine wurde die Bluteigenschaft M gefunden. Die Immunsera wiesen jedoch bei diesen Untersuchungen verschiedene Resultate auf: als die Sera von Blut Typ M + absorbiert waren, reagierte die obenauf schwimmende Flüssigkeit noch heftig auf gewisse Blutarten und somit wurde die zweite Eigenschaft N gefunden. Der Nachweis von M und N wurde also nicht durch Isoantikörper, sondern auf den Weg der Immunisierung (Ehrlich und Morgenroth) erbracht.

Charakteristisch ist, daß für die Rezeptoren M und N keine korrespondierende Agglutinine im menschlichen Serum gefunden werden, wie zu erwarten war (Landsteiner und Levine).

Natürlich tauchte hier auch die Frage der Vererbung dieser Faktoren auf und damit auch das quantitative Verhalten von M und N, das ebenfalls wieder von erbtheoretischem Interesse ist.

Den Nachweis der Erblichkeit führten Landsteiner und Levine (1928) durch Familienforschung, wobei für M folgendes Schema aufgestellt wurde:

Zahl der Familien	65	39	3
Bestandteil M b. d. Eltern	+ +	+ —	— —
Zahl der Kinder	252+25—	114+52—	0+11—

Oluf Thomsen und Johs. Clausen prüften das Vorkommen der Landsteinerschen Immunrezeptoren M und N in der dänischen Bevölkerung (1931) an 105 Personen. Es ergab sich, daß sich die beiden Eigenschaften dominant vererbten (und zwar jede für sich dominant), d. h. sie kommen bei einem Kind

nur dann vor, wenn sie bei den Eltern vorhanden sind.

Als Ergebnis der Untersuchungen von 131 Familien von Wiener, Alexander und Vaisberg (1931) konnten folgende zwei Regeln aufgestellt werden:

1. die Agglutinogene M und N können bei einem Kind nur dann auftreten, wenn sie bei einem oder beiden Eltern vorhanden sind;

2. ein Elternteil M + N — kann nicht ein Kind M — N + haben. Diese Tatsache ist auch von forensischem Interesse (siehe später).

Schiff und v. Verschuer machten serologische Untersuchungen über die Verteilung der Rezeptoren bei Zwillingen und stellten fest:

M + N +	51,6 %
M + N —	27 %
M — N +	21,4 %

Die übereinstimmenden Befunde bei Zwillingen erwiesen auch die einwandfreie serologische Feststellung von M und N, wobei letztere nach Schiff in manchen Fällen als Hilfsmittel für die Zwillingsdiagnose diene, da ein Verschwinden der serologischen Eigenschaft Zweiigkeit beweise.

Die Ergebnisse, die Thomsen und Clausen durch Untersuchung von 580 Blutproben aus der dänischen Bevölkerung fanden (M 30 %, M N 44,6 %, N 25,5 %), stimmten mit denen von Landsteiner und Schiff überein. Die beiden Verfasser halten daher die Ergebnisse für soweit fortgeschritten, daß sie der Entscheidung in Vaterschaftssachen angegliedert werden müssen.

1930 wies Schiff die gleiche Häufigkeit von M und N bei den Berlinern wie bei den Amerikanern nach: M 80 %, N 70 %, M N 45 %.

In den Jahren 1930 und 31 wurden noch viele Untersuchungen in den verschiedensten Völkern gemacht, aber nie hat sich ein Fall M — N — gefunden.

Was die quantitativen Verhältnisse von M und N betrifft, so stellte Schiff für jeden der beiden Faktoren zwei Biotypen fest. Nach Landsteiner und Levine sind die Biotypen für N einander nicht gleichwertig, sie zeigen ein unterschiedliches Verhalten je nachdem der Typus — + oder ++ vorliegt. Der

empfindlichere ist der einfache Typ — +. Dasselbe ergab sich für M.

Die Faktoren M und N sind also einzeln stärker ausgebildet als wenn sie nebeneinander auftreten. Dieses unterschiedliche Verhalten macht sich auch vererbungstheoretisch bemerkbar. Liegt ein mendelndes Faktorenpaar vor, so sind die einfachen Formen (+ — und — +) von den Doppelformen (+ +) genotypisch verschieden (Akune). Bei ersterem liegt der Erbfaktor für M bzw. N homozygot vor, während die Doppelform heterozygot ist, wobei hier dann das dominante Merkmal abgeschwächt ist (Correns: Intermediäre Vererbung).

Die Faktoren M und N lassen nach den vorliegenden Mutter-Kind-Statistiken vermuten, daß diese Bluteigenschaften auch bei Neugeborenen schon qualitativ ausgeprägt sind. Ob sie allerdings auch quantitativ ebenso wie die 4 klassischen Blutgruppen noch nicht voll ausgeprägt sind, kann bis jetzt noch nicht festgestellt werden, da genaue quantitative Untersuchungen noch nicht angestellt wurden. Akune stellte Untersuchungen mit Nabelschnurblut von Neugeborenen und Venenblut von der Mutter an, wobei sich keine besonders auffallende Abschwächung beim Neugeborenen ergab.

Das Vorkommen der Rezeptoren A und B im Organismus außerhalb der Erythrocyten.

Da man endgültig wußte, daß jedes Individuum einer bestimmten und unveränderlichen Gruppe angehört, entstand auch die Frage, ob es außer den Erythrocyten noch andere Träger des Gruppengepräges gebe. Da in der Gruppeneigenschaft eine Erbanlage gesehen wurde, mußte angenommen werden, daß auch andere Elemente ein dementsprechendes Gepräge enthielten.

Als erster forschte der Japaner Sirai (1924) im Sperma nach und bewies den gruppenspezifischen Rezeptor. Yamakami (1926) und Sirai machten weitere Versuche über die spezifische Bildung von Isoagglutininen im Sperma.

Noch im gleichen Jahre zeigten Landsteiner und Levine, daß die Spermatozoen dieselben Rezeptoren wie die Erythrocyten enthielten.

Wichels und Lampe (1928) haben Leukocyten in 2 Fällen

von myeloischer Leukämie untersucht, die dieselbe Gruppierung zeigten wie die Erythrocyten. Aehnliche Erfahrungen machte O. Thomsen (1930) bei lymphatischer Leukämie. Kritschewski und Schwarzmann (1927) konnten zeigen, daß Extrakte von Organen (Milz, Leber, Niere, Herz) ebenfalls Agglutinine spezifisch binden (Steffan). Semzowa und Terechowa prüften 6 bis 9 Monate alte menschliche Embryonen auf Agglutinogene mit Organzellen und Blutkörperchen und fanden eine Differenzierung embryonaler Organe erst in der 2. Hälfte des Foetallebens, dagegen wurden die Eihäute ohne Spezifizierung gefunden (Tscherikover und Semzowa). was Schiff aber auch hier für möglich hält. 1930 untersuchte Thomsen Extrakte von malignen und benignen Tumoren, die ebenfalls eine spezifische Hemmung der Isoagglutinine zeigten. Schiff und Akune (1931) konnten sogar noch die Untergruppen A groß und A klein (andere Bezeichnung für A_1 und A_2) in den Organen unterscheiden. Hirszfeld, Halber und Laskowski (1929) glaubten zwischen negativ absolut und fakultativ differenzierten Organen unterscheiden zu können und wollten die fakultativ differenzierten Organe mit pathologischen Prozessen in Verbindung bringen.

Es geht daraus hervor, daß die Rezeptorenausstattung A_1, A_2, und B nicht nur für die Erythrocyten eigentümlich ist, sondern anscheinend in allen Flüssigkeiten (Harn, Fruchtwasser, Liquor, Speichel, Sperma etc.) und Organen vorkommen, wenn auch viel schwächer als in den roten Blutkörperchen. Brahn und Schiff (1931) hielten diese Rezeptoren nicht für Eiweiß- oder Lipoid- oder Kohlenhydrat-gebunden, sie seien alle in wasserlöslicher Form in den Organen enthalten und sind ihrer chemischen Natur nach kolloidale N-haltige Körper.

Blutgruppen und Rassenkunde.

Die Rassenmerkmale sind im Genotypus festgelegt und treten im Phänotypus in Erscheinung. Sie vererben sich von Geschlecht zu Geschlecht durch Jahrtausende hindurch. Die Anthropologie hat sich bisher lediglich mit morphologischen Merkmalen beschäftigt, die in ihrem Erbgang leicht zu beobachten sind; aber die physiologischen Eigenschaften, die ebenfalls biologisch bedingte Erbmale sind, wurden vernachlässigt.

Zu diesen physiologischen Rasseneigenschaften gehören die Blutgruppen, die in den letzten Jahren stark in den Vordergrund des Interesses gerückt sind.

Die ersten Untersuchungen bezüglich der serologischen Rassen wurden an Hunden gemacht. Bald darauf, im Jahre 1918, wurden im Saloniki-Lager von H. und L. Hirszfeld systematisch statistische Rassenuntersuchungen der Blutgruppenverteilung an 16 verschiedenen Völkern angestellt. Ihre Ergebnisse sagten aus, daß die Häufigkeit der Gruppe A von Westen nach Osten abnimmt, und die der Gruppe B in derselben Richtung zunimmt. Um für die Unterschiede der Häufigkeiten der gruppenspezifischen Eigenschaften innerhalb der Völker eine einheitliche Zahl zu finden, haben H. und L. Hirszfeld den Begriff des „biochemischen Rassenindex" eingeführt, der das Verhältnis des absoluten A zu dem absoluten B mit der Formel

$$\int' = \frac{A + AB}{B + AB}$$ ausdrückt.

Sie stellten einen europäischen, einen intermediären und einen asiatisch-afrikanischen Typ auf. Es ergab sich, daß bei sämtlichen untersuchten Völkern alle Gruppen vorkommen, die Verteilung der Gruppen aber jeweils eine Veränderung zeigt.

Nun tauchte auch die Frage der einheitlichen Entstehung der Menschheit auf. H. und L. Hirszfeld neigten aber mehr zu der Anschauung, daß die biochemischen Rassen A und B an verschiedenen Punkten der Erde entstanden seien. Die Wiege der Gruppe A legten sie im Nordwesten Europas, B in Zentralasien fest. Chinesisch Turkestan soll nach Bernstein (1930) der Ort der Reinzucht sein. Verzar kam zu denselben Ergebnissen bei seinen Untersuchungen in Ungarn. Die Untersuchungen von Verzar und Weszeczky zeigten demnach, daß die charakteristischen Rassenmerkmale A und B die einzelnen Rassen in einem Völkergemisch von einander zu trennen vermögen.

In der Folgezeit wurden Indices aufgestellt, in denen außer A und B auch das recessive Merkmal O zur Geltung kommt. Es müßten dann folgende drei Urrassen bestanden haben:

Die O Rasse mit der Blutgruppenformel	100 : O : O : O
Die A Rasse mit der Blutgruppenformel	O : 100 : O : O
Die B Rasse mit der Blutgruppenformel	O : O : 100 : O

Daraus läßt sich der Dreirassenindex errechnen:

$$\int'' = \frac{\bar{A} + \bar{O}}{\bar{B} + \bar{O}} = \frac{p + r}{p + r'} \quad \text{(Wellisch)},$$

der auf der Bernsteinschen Dreirassentheorie aufgebaut ist. Bezeichnet man die Häufigkeit von reinen Vertretern A, B, O (=R) mit den Genen p, q und r, so ist nach der Bernsteinschen Erbformel, die sich bei allen einwandfreien Untersuchungen gut bewährt hat

$$q = 1 - \sqrt{\bar{O} + \bar{A}}$$

$$p = 1 - \sqrt{\bar{O} + \bar{B}}$$

$$r = \sqrt{\bar{O}}$$

wobei $\bar{O}$, $\bar{A}$, $\bar{B}$ den Prozentsatz der Blutgruppen A, B, O bedeutet. Die Gültigkeit der Berechnung $p + q + r = 100$ hat sich überall bestätigt (Steffan, Ottenberg, Snyder).

So weisen die Blutgruppen den anthropologischen Arbeiten einen neuen Weg, denn sie sind das einzige konstante und von äußeren Einflüssen unabhängige Merkmal. Für Massenuntersuchungen nimmt man nach dem Vorschlag Steffans am besten Schulkinder, wobei man sich über die gemischtrassige Bevölkerung Deutschlands klar sein muß.

Diese Blutgruppenergebnisse wurden kartographisch dargestellt und zwar zuerst von H. u. L. Hirszfeld. Eine neuere Karte von Snyder weist sieben Rassengebiete auf. Der serologische Abstand zwischen den verschiedenen Völkern wird in der Darstellungsweise von O. Streng sehr genau ausgedrückt. Er stellt für jede Volksgruppe durch die Gen-Zahlen p, q, r einen bestimmten Punkt in einem eigens dazu konstruierten Dreieck fest, wonach er 1926 eine Völkerkarte zeichnete.

Die Blutgruppen in Deutschland sind ungefähr so verteilt:

1926	AB = 5 %	5 %	nach Schiff	
	A = 47 %	40 %		
	B = 12 %	15 %		
	O = 36 %	40 %		

Für Württemberg hat sich ergeben:

1927 AB= 4,7 %
A= 42,4 %
B= 9,9 %
O= 43,0 % nach Mayser

Nach Feststellung einiger Autoren (an 584 untersuchten Kindern) ist die Blutgruppe B bei der städtischen Bevölkerung häufiger als bei der ländlichen, ebenso in den Großstädten häufiger als in den Kleinstädten. Ein Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht besteht nicht.

Bei der Einteilung der Kinder in blond, brünett und mittelblond ergab sich folgende Gruppenverteilung:

Der Prozentsatz, der zu A gehörte, war erheblich höher bei den Brünetten als der der Blonden, und der Anteil der Blonden an der Gruppe B wieder höher als der Brünetten.

Bei der Kopfform überwiegen Langköpfe in A und B gegenüber den Kurzköpfen.

Aus diesem Ueberblick ist zu ersehen, daß wir durch die Entdeckung der Blutgruppen einen großen Schritt weiter gekommen sind. Andererseits sind aber bei der Rassenforschung die Dinge noch sehr im Fluß und es bedarf einer großen Untersuchungsreihe, um zu brauchbaren Ergebnissen zu kommen.

Die Blutgruppen in der gerichtlichen Medizin.

Die Bernsteinsche Erbformel liegt einem Hauptanwendungsgebiet der Blutgruppenbestimmung zugrunde, nämlich bei strittiger Vaterschaft.

Obwohl K. Landsteiner 1901 auf die Bedeutung der Entdeckung der vier Blutgruppen auf die forensische Medizin hinwies, wurde erst durch den erneuten Hinweis von Schiff (1924) die Aufmerksamkeit in Deutschland auf das Gebiet der gerichtlichen Medizin gerichtet. In Italien wurde schon im Jahre 1916 die Blutgruppenbestimmung vor Gericht verwendet (Marx).

Nach den Vererbungsregeln wird je ein Gen aufs Kind weiter vererbt, es müssen also die beiden Blutgruppengene des Kindes in den Blutgruppen der Eltern nachweisbar sein. Ein Kind mit homozygoten Blutgruppen kann demnach keine Eltern haben, welche einer der andern homozygoten Blutgruppen angehören. Ein Kind mit heterozygoten Blutgruppen hat eine vom Vater und eine von der Mutter geerbt.

Außerdem spielt die sechsgliedrige Blutgruppenformel eine wichtige Rolle bei der Möglichkeit der Unterscheidung zwischen rein und gemischterbigen Untergruppen.

Die Anwendungsmöglichkeit stützt sich zunächst auf die Tatsache der Konstanz der Blutgruppen fürs ganze Leben. Lisser erklärt die Bedeutung der Blutgruppenuntersuchung nur für ein wertvolles Beweismittel, welches aber niemals vor Gericht ausschlaggebend sein darf (1931). Der Senat des preußischen Kammergerichtes hat im April 1931 anerkannt, daß die Blutgruppenproben ausreichen, um in geeigneten Fällen die offenbare Unmöglichkeit der Vaterschaft festzustellen; das verwertbare Ergebnis kann daher nur ein ausschließendes sein.

Wiener (1931) berichtete über einen Fall, bei dem die neuen Faktoren M und N zur Ausschließung der Vaterschaft angewendet wurden. Die Blutgruppen waren in diesem Fall so verteilt:

Ehemann A

Kind A und der noch in Frage kommende Mann A.

Ehefrau B

Die Entscheidung in dieser Frage war auf Grund dieser Feststellung nicht möglich. Es wurden daher noch die Faktoren M und N untersucht, und es ergab sich

Ehemann M + N —

Kind M + N —

Ehefrau M + N —

bei dem fraglichen Mann hat sich M — N + ergeben.

Damit ist bestätigt, daß der M — N + Mann nicht der Vater des Kindes M + N — sein kann.

Daraus geht hervor, daß wir auch in der forensischen Medizin durch die immunserologischen Gruppen M und N mit einem zuverlässigen Hilfsmittel zu rechnen haben.

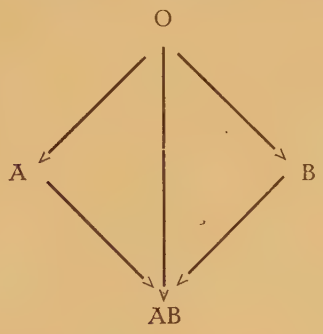
Bluttransfusion.

Die zweite große Bedeutung der Blutgruppenuntersuchungen besteht in der Anwendung in der Klinik bei der schon mehrere hundert Jahre alten Bluttransfusion (Herlyn), die durch die Agglutinationserscheinungen im menschlichen Blut von Landsteiner, Shattock, von Decastello und durch die Fest-

stellungen der menschlichen Blutgruppen (Bernstein, Jansky, Moss, v. Dungern und Hirszfeld) eine Wiederherstellung und einen endgültigen Aufschwung auf diesem Gebiete brachten.

Das Hauptverdienst daran haben deutsche und amerikanische Chirurgen. Die meist gebrauchten Proben sind die serologischen Gruppenbestimmungen nach Moss und die biologische Vorprobe nach Oehlecker, ohne die heute keine Transfusion mehr vorgenommen wird, da sie eine Sicherung gegen unerwartete Transfusionsschäden, wie sie sich aus dem Bestehen von Untergruppen ergeben können, bietet.

Die Tauglichkeit eines Spenders hängt in erster Linie ab von der Verträglichkeit seiner Erythrocyten mit dem Spenderserum (Steffan), worüber folgendes Schema aufklärt:



Es geht daraus hervor, daß die Gruppe O der Universalspender und Gruppe AB Universalempfänger sind. Trotzdem ist aber immer ein gruppengleicher Spender einem allgemeinen Spender vorzuziehen. Man hat z. B. die Erfahrung gemacht, daß bei schwerer Anämie das Serum des Allgemeinspenders Agglutination und Hämolyse zur Folge hat. In solchen Fällen ist es besser, einen gruppengleichen Spender zu nehmen. Forßmann und Folgegren beschrieben sogar einmal einen Todesfall nach Bluttransfusion bei gleicher Spender- und Empfängergruppe, der 5 Tage nach der Infusion eingetreten sei. Daraufhin wurde der Vorschlag gemacht mit Verdünnung der Testseren, und nicht mit unverdünnten, die Gruppen zu bestimmen, um solchen Zufällen vorzubeugen.

Der Spender wird meist aus der Verwandtschaft des Kranken gewählt. In Amerika gibt es jetzt auch berufsmäßige Spender,

die von Zeit zu Zeit auf ihren Gesundheitszustand geprüft werden müssen (hauptsächlich auf Syphilis und Tuberkulose).

Unbedingt erforderlich ist die fehlerlose Blutgruppenbestimmung. Man muß darauf bedacht sein, daß die Blutkörperchen im Serum des Empfängers keine homologen Antikörper vorfinden. Drängt die Zeit und können keine Hämolysenproben mehr angestellt werden, so können nach Oehlecker immer noch nach der Wahl des zur Transfusion bestimmten Spenders die biologischen Vorproben gemacht werden, indem der Kranke in den ersten Minuten der Transfusion scharf beobachtet wird, um bei irgendwelchen Zufällen rasch abzubrechen.

Bei häufigen Blutentnahmen müssen mindestens vier Wochen Zwischenraum zwischen den einzelnen Spenden sein, um gut ertragen werden zu können.

Das übergeleitete Blut wirkt im Empfänger auf mannigfaltige Weise: Flüssigkeit zuführend, verloren gegangene Gewebe ersetzend, Blutdruck steigernd, es übt aber hauptsächlich einen Reiz aufs Knochenmark aus, wodurch neue Blutzellen gebildet werden Die Blutkörperchen des artgleichen übergeleiteten Blutes selbst bleiben ca. 30 Tage und mehr bestehen (nach Landois). Die Thrombocyten dagegen gehen rasch zugrunde, nach einigen Tagen tritt aber wieder rasche Vermehrung ein. Der Reiz, der auf das Zellprotoplasma ausgeübt wird durch die Blutüberleitung, nimmt einen sehr hohen Grad an, was sich im peripheren Blutbild bemerkbar macht: Es treten Zeichen erhöhter Blutregeneration wie Polychromasie, Erythroblasten, Eosinophilie, Leukocytose usw. auf. Auch die Antikörperbildung ist eine stärkere.

Beziehungen zwischen Blutgruppen und Krankheit.

In den letzten Jahren wurde die Frage aufgeworfen, ob zwischen Blutgruppen und Krankheiten eine Beziehung bestehe.

Um dies zu ermitteln, ist es wichtig, die Blutgruppenverteilung an dem betreffenden Ort zu kennen, die nach L. Hirszfelds Untersuchungen in den verschiedenen Gegenden große Unterschiede aufweist. Ein Zusammenhang zwischen bestimmten Blutgruppen und Krankheiten bzw. anderen konstitutionellen Merkmalen, könnte in der Erbgrundlage bestehen, die einen gewissen

Einfluß auf anatomische und physiologische Merkmale haben müßte und dadurch eine größere oder geringere Empfänglichkeit herbeiführen könnte. Plausibel gemacht werden kann dies durch die in den letzten Jahren entdeckte Gruppierung von Organzellen und Flüssigkeiten des Körpers, die wahrscheinlich in Korrelation zu der chemischen Struktur der Erythrocyten steht. Ueber diesen Zusammenhang liegt ein großes aber meist unzulängliches Material vor. Aber es kann vielfach nichts darüber nachgewiesen werden. Nach Untersuchungen von Alexander wollen Buchanan und Highley hohe Zahlen bei chronischen Geschwüren gefunden haben. Alexander (1921) glaubte bei bösartigen Geschwülsten die Gruppe B und AB häufiger gefunden zu haben. Johannsen in Dänemark glaubte, daß die Gruppe A dort anfälliger für Carcinom. B weniger empfindlich gegen Carcinom sei, was Thomsen auf die Zufälligkeit des Materials schiebt. Dujarric de la Rivière und Kossowitz haben normale Werte für Ca. gefunden, Weitzner und Bendieu fanden auffallend viel AB bei Carcinom. Die diesbezüglichen Resultate stimmen bei vielen der Autoren nicht überein. Wahrscheinlich hängt hierbei die Verschiebung von O nach AB mit vermehrter Geldrollenbildung zusammen (Steffan), die besonders stark bei Krebskranken ausgebildet ist.

In den letzten Jahren wurden immer wieder Stimmen laut, welche der Ca.-Kranken eine bestimmte Gruppe zuordneten. Es kann sich hierbei höchstens um geringe Unterschiede handeln, deren Nachweis ein großes Untersuchungsmaterial erfordern.

Was die Tuberkulose betrifft, so widersprechen sich auch hier oft die Angaben. Hallo und Lenard konnten keine Resistenz irgend einer Blutgruppe gegen Tbc. finden, ebenso Connert in Deutschland. Manche andere Forscher meinen einen höheren Prozentsatz von Gruppe A gefunden zu haben. Durch Untersuchungen an der Wiener Klinik wurde auch eine Korrelation zwischen Blutgruppe und Hyperthyrheoidismus abgelehnt. Streng und Ryti wollten in Finnland eine geringere Widerstandsfähigkeit der AB-Leute im allgemeinen gefunden haben.

Bei akuten ansteckenden Krankheiten, besonders bei an Diphterie erkrankten Kindern, konnte eine etwas andere Gruppenverteilung als bei den gesunden beobachtet werden. Es fanden sich besonders Abweichungen bei Gruppe A. Försters Untersuchungen bezüglich der Frage zwischen Diphtherie-Empfindlichkeit und

Blutgruppe haben stets einen hohen Agglutiningehalt bei Personen, die an Serumkrankheit erkrankt waren, ergeben. Die positive und negative Schick-Probe wurde dagegen mit derselben Häufigkeit gefunden (Hirszfeld und Brokmann). Dasselbe gilt für die Dick-Probe bei Scharlach.

Umfassende Untersuchungen von Geisteskranken und Nervenleidenden machte Gundel in Schleswig-Holstein, wobei er eine starke Beteiligung der B-Individuen feststellte. In Kiel selbst finden sich nach ihm in den Nervenkliniken 20,7 % B, in den Frauenkliniken 13,8 % B, in den Medizinischen Kliniken 11,2 % (die auch als Durchschnittszahl der Bevölkerung angetroffen wird). Nach Gundel muß man eine leichtere Verletzbarkeit des Nervensystems bei B-Individuen annehmen. Nach weiteren Untersuchungen in den Heilanstalten Schleswig-Holsteins fand sich eine B-Häufigkeit bei Dementia praecox, Imbecillität, Psychopathie, Alkoholismus, so daß Gundel in Verbindung mit diesen Befunden in der Gruppe B besonders oft minderwertige Personen anzutreffen glaubt. Dagegen waren die Zahlen bei Epilepsie und seniler Demens normal. Außerdem fand Gundel ein häufigeres Vorkommen bei spätsyphilitischen Erkrankungen. Somit wurde hier zum erstenmal eine Relation zwischen Blutgruppe und Krankheit festgestellt, die aber bisher nur in Schleswig-Holstein beobachtet werden konnte. Für Württemberg muß eine solche Relation abgelehnt werden (Untersuchungen der Württembergischen Heilanstalten, der medizinischen Klinik und Hautklinik Tübingens von Dr. Saleck (1931). Auch Untersuchungen über Beziehungen zwischen der Syphilis und den vier Blutgruppen wurde von zahlreichen Forschern angestellt, aber ohne irgend einen Unterschied zu finden. Selbst die Wassermann-positiven Patienten zeigten gleiche Blutgruppenverteilung wie die Wassermann-negativen. Betrachtet man aber die Verteilung der Blutgruppen für Früh- und Spätlues getrennt, so findet man einen bedeutenden Unterschied zwischen beiden: Spätlues zeigt große Abweichungen von der Norm (vgl. Gundel), während Frühlues ungefähr der gesunden Bevölkerung entspricht (Yoshisada Ihara und Mototoski Yanagihashi). Am zahlreichsten und teilweise noch am besten sind die Befunde über das ungleichmäßige Verschwinden der Wassermannschen Reaktion innerhalb der verschiedenen Gruppen unter dem Einfluß der Behandlung. Es wurde gefunden, daß Patienten mit der Gruppe O

am leichtesten, solche der Gruppe AB am schwersten serologisch negativ werden und zwar mit einer gleichmäßigen Abnahme von O nach AB. Karnauchowa und Firjukowa haben bei den Untersuchungen über die Disposition zu Lues für die einzelnen Gruppen von O und B fast gleiche Werte erhalten, während Gundel für B und AB die meisten positiven Fälle erhält. Im Folgenden werden Untersuchungen über die Disposition gegenüber Syphilis und über die Resistenz der Wassermannschen Reaktion in einer der Blutgruppen vorgelegt. Das Material dazu, wovon ein kleiner Teil des für die Wassermannsche Reaktion bestimmten Blutes benützt wird, stammt aus dem Hygienischen Institut und den Kliniken Tübingens. Die Blutgruppenbestimmungen selbst wurden mittels der Methode des hängenden Tropfens im Hygienischen Institut Tübingen unter Leitung und Mitarbeit des Herrn Privatdozent Dr. Saleck vorgenommen.

Von den bis jetzt untersuchten 342 Syphilitikern gehörten an:

der Gruppe O : 133 = 38,89 %
der Gruppe A : 163 = 47,67 %
der Gruppe B : 41 = 11,97 %
der Gruppe AB : 5 = 1,47 %

Im Lauf der Untersuchung sind von 178 behandelten Fällen

	negativ geworden	positiv geblieben
Blutgruppe	O : 41 = 51,90 %	38 = 48,10 %
Blutgruppe	A : 33 = 42,86 %	44 = 57,14 %
Blutgruppe	B : 9 = 45,00 %	11 = 55,00 %
Blutgruppe	AB : 1	1

Der Liquorbefund war bei den punktierten 172 Fällen:

	negativ	positiv
Blutgruppe	O : 51 = 68,00 %	24 = 32,00 %
Blutgruppe	A : 60 = 77,92 %	17 = 22,08 %
Blutgruppe	B : 12 = 66,67 %	6 = 33,33 %
Blutgruppe	AB : 2	0

Die gefundenen Werte entsprechen mit kleinen Abweichungen, bedingt durch die verhältnismäßig geringe Zahl des Untersuchungsmaterials, der normalen Blutgruppenverteilung unserer württembergischen Bevölkerung.

Die von Gundel für Schleswig-Holstein festgestellte B-Häufigkeit des Wassermann-positiven Blutes konnte nach obigen Untersuchungsergebnissen für Württemberg nicht erwiesen werden. Ebenso haben sich die Gundelschen Erfahrungen über die Resistenz der Wassermannschen Reaktion in der Blutgruppe B noch nicht bestätigt.

Zur Lösung dieser Fragen sind weitere Untersuchungen notwendig.

Dem Vorstand des Hygienischen Instituts, Herrn Prof. Dr. K. Wolf, möchte ich an dieser Stelle, wie auch Herrn Privatdozent Dr. Saleck, für die freundliche Ueberlassung des Themas und gütige Anleitung bei der Ausarbeitung bestens danken.

Literaturverzeichnis.

1. Akune, M.: Z. f. Immunitätsforschung Bd. 71. 1932.
2. Akune, M.: Z. f. Hygiene B. 75. H. 5. 1932.
3. Bauer, K.: Klin. W. 1928. H. 2.
4. Bernstein, F.: Klin. Wo. Jg. 3. Nr. 33. 1924.
5. Bernstein, F.: Z. f. induktive Abstammungs- und Vererb. L. 37. 1925.
6. Bernstein, F.: Z. f. induktive Abstammungs- und Vererb. L. 57. 1931.
7. Bernstein, F.: Z. f. Hygiene 1931.
8. Bernstein, F.: Z. f. Rassenphysiologie. 3. 1931.
9. Bernstein, F.: Zentralbl. f. Hygiene 1931.
10. Bernstein, F.: Klin. Wo. 1931. S. 1496/97.
11. Berliner, M.: Med. Klinik. Jg. 24. 1928. Nr. 42.
12. Buining, J.: Klin. Wo. Nr. 5. 1932.
13. Bruynoghe: Acad. med. Belg. V. S. 11. 1931.
14. Andersen, T. Thune: Z. f. Rassenphysiol. Bd. 4. H. 2. 1931.
15. v. Dungern, E. u. L. Hirszfeld: Z. f. Immunitätsforschg. und exp. Ther. Bd. 6. 1910.
16. v. Dungern, E. u. L. Hirszfeld: Z. f. Imunitätsforschg. und exp. Ther. Bd. 8. 1911.
17. Dold u. Rosenberg: Klin. Wo. Nr. 8. 1928.
18. Debré: Zentralbl. f. Hygiene 18, 1929.
19. Forssmann u. Folgegren: cit. Zentralbl. f. Hygiene 17. 1928.
20. Förster, K.: Med. Klinik Jg. 24. Nr. 24. 1928.
21. Friedemeich, V.: Zentralbl. f. Hygiene. Bd. 75. H. 5. 1932.
22. Friedenreich et Waaler, G.: C. r. Soc. biol. Paris 106. 1931.
23. Friedenreich, V.: C. r. Soc. biol. Paris 106. 1931.
24. Frank, C.: Schweiz. med. Wo. 1928.
25. Frank, C.: Ueber die Geschichte der Bluttransfusion im allgemeinen und ihre Anwendung bei perniciöser Anaemie im besonderen und über eine Reihe von Transfusionen von geringen Mengen defibrinierten Blutes bei perniciöser Anaemie. Diss. Göttingen 1917.
26. Förster, K.: Zentralbl. f. Hygiene. 18. 1929.
27. Furukawa u. Tokyi: J. of. soc. psychol. 1930.
28. Friedemann: Zeitschr. f. Hygiene. 31.
29. Gesselevic: cit. Zentralbl. f. Hygiene. 18. 1928.
    Gesselevic: cit. Zentralbl. f. Hygiene. 18. 1929.
30. Gorew: Zentralbl. d. Blutgruppenforschg. Bd. 4. 1930.
31. Gundel: Deutsche Z. f. gerichtl. Med. 11. 1928.
32. Gundel: Zentralbl. f. Hygiene. 18. 1929.
33. Grunewald, B.: Z. f. Rassenphysiol. Bd. 3. H. 2. 1930.
34. Hamburger, Chr.: Z. f. Rassenphyiol. Bd. 3. H. 2. 1930.
35) Haselhorst, G.: Z. f. Konstitutionslehre Bd. 15. 1931.
    Haselhorst, G.: Z. f. Konstitutionslehre Bd. 15. 1930. 2. H.
36. Haselhorst, G. u. Lauer, A.: Z. f. Konstitutionslehre Bd. 15. 1931.
37. Hellmuth, K.: Medizin. Welt. Nr. 43. 1931.
38. Hellwig: Deutsche med. Wo. 1. 1931.
39. Hirrlyn: Z. f. Rassenphysiol. Bd. 2. H. 1. 1930.
40. Hirszfeld, H. u. L.: Z. f. Immunitätsforschg. Bd. 54. 1927. H. 1.
41. Hirszfeld, Zboroswki: Klin. Wo. 1925/26.

42. Hirszfeld, L.: Klin. Woch. 1924. Nr. 29.
43. Hirschfeld, L.: Konstitutionsserologie u. Blutgruppenforschg. Springer Verlag. 1928.
44. Hansen: Zentralbl. f. Hygiene. 18. 1929.
46. Juhas-Schäffer, A.: Klin. Wo. Nr. 17. 1932.
45. Juhás-Schäffer: Klin. Wo. 1931.
47. Joshisada, Ihara u. Mototoski Yanagihsashi: Z. f. Rassenphysiol. Bd. 1. H. 3/4. 1929.
48. Klein, W.: Zentralbl. f. d. ges. Hygiene. Bd. 20. H. 1. 1929.
49. Klein u. Osthoff: Arch. f. Rassenbiol. 17. 1926.
50. Klein, W.: Zentralbl. f. Rassenphysiol. 1. 1928.
51. Klein, W.: Z. f. Rassenphysiologie. Bd. 1. H. 1. 1929.
52. Karnauchowa: Ukrain. Zentralbl. f. Blutgruppenforschg. Bd. 4. 1931.
53. Kossowitch: Zentralbl. f. Hygiene. Bd. 25. 1931.
54. Kirihara, S.: Ukrain. Zentralbl. f. Blutgruppenforschg. Bd. 4. 1930.
55. Koller: Z. f. Rassenphysiol. 3. 1931.
56. Kirihara, S.: Z. f. Rassenphysiol. 1927.
57. Landsteiner, K.: Forschung u. Fortschritt. Jg. 7. 1931. 2. H. 22/23.
58. Landsteiner, K.: Individuel Differenzes in human Blod. In science (N. Y.) 1931. I.
59. Landsteiner, K.: Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wiener Kl. N
Blutes. Wiener Kl. Wo. Bd. 14. 1901. Nr. 46.
60. Ueber Serumagglutinine. Münchn. med. Wo. 1902.
61. Landsteiner, K.: Serologische Individualdifferenzen und die menschlichen Blutgruppen. Wien. Med. Wo. 1927.
62. Landsteiner, K.: Die Blutgruppen in der Gerichtl. Medizin Wien. Klin. Wo. 1927.
63. Landsteiner, K.: Wien. Klin. Wo. 1928.
64. Landsteiner, K.: Zur Frage der Gruppenbestimmung bei Transfusionen. Klin. Wo. 1928.
65. Landsteiner, K. u. Levine, Ph.: J. of exper. Med. Bd. 47. Nr. 5. 1901.
66. Landsteiner, K. u. Levine, Ph.: A new agglutinable Factor differentiating individual human blods. Proc. of the F. exp. Biol. A. med. Bd. 24. Nr. 6. 1927.
67. Landsteiner u. Levine: On a cold agglutinins in human serum. J. of immunol. Bd. 12. Nr. 6. 1926. u. Zentralbl. f. Hygiene. Bd. 15. 1927. 9/10.
68. Landsteiner u. Levine: On a groupe spezific. substancis in human spermatozoa. Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1. Ref. Bd. 86. 1927. 17.
69. Landsteiner u. Levine: J. of immun. 20. 1931.
Landsteiner u. Levine: On the individual differences in human blod. (from the laboratories of the Rockefeller Inst. for medical research. 1931.
70. Lisser, K.: Dez. H. d. Zentralbl. f. Hygiene. 1930.
71. Lattes, L.: Die Individualität des Blutes in der Biologie. Klinik Gerichtl. Med. übers. v. F. Schiff. Berlin 1925.
Lattes, L.: Badino Juhasz. 18. 1929.
72. Merkel: Z. f. Hygiene. 17. 1928.
73. Marx, M.: Med. Klinik. Nr. 23. 1932.
74. Meisner: Wien. Klin. Wo. 41. 1928.
75. Nowak: Wien. Klin. Wo. Nr. 25. 1932.
76. Opitz: cit. Zentralbl. f. Hygiene. 19. 1929.
77. Oku, Genosuka: Zentralbl. f. Hygiene. Bd. 25. 1931.

78. Oettingen: Zentralbl. f. Hygiene. Bd. 18. 1929.
79. Palmieri, V. M.: D. Z. f. gerichtl. Med. Bd. 12. 1928. 5.
Palmieri, V. M.: D. Z. f. Hygiene. 1929. 19.
80. Philipp: Zentralbl. f. Hygiene. 19. 1929.
81. Reche, O.: Zef. Rassenphysiol. Bd. 4. H. 1. 1931.
82. Schapiro, A.: Die Wassermannsche Reaktion in Zusammenhang mit den Isoagglutinationseigenschaften des Blutes in Z. f. Immun. Bd. 64. 1929.
83. Schapiro, A.: Weitere Beobachtung über den Zusammenhang der Wa. R. mit den Blutgruppen. II. Mitt. Z. f. Immun. Forschg. 70. 1921.
84. Schapiro, A.: Zentralbl. f. Hygiene. Bd. 75. H. 5. 1932 u. Zentralbl. f. Hygiene 1931.
85. Semzowa, M. u. Terechowa: Klin. Wo. 1929.
86. Saleck, W.: Zentralbl. f. Immun. Forschg. u. exp. Ther. 75. Bd. H. 3/4. 1932.
87. Schiff, F.: Klin. Wo. 1924. Nr. 16.
88. Schiff, F.: Klin. Wo. 1931. H. 8.
89. Schiff, F. u. v. Verschuer: Klin. Wo. 1931. I.
90. Schiff, F. u. Akune: Münchn. med. Wo. 1. 1931.
91. Schiff, F.: Zentralbl. f. Hygiene. 18. 1929.
92. Schiff, F.: Technik der Blutgruppenuntersuchung. 1926.
93. Schiff, F.: Technik der Blutgruppenuntersuchung. für Kliniker und Gerichtsärzte. 1929.
94. Schiff, F. u. Akune: Zentralbl. f. Hygiene. 1931.
95. Schloßberger, Fischer, Wichmann: Med. Klinik 1928.
96. Schrader, G.: Z. f. Rassenphysiol. Bd. 3. H. 3/4. 1930.
97. Steffan, P.: Arch. f. Rassen- u. Ges. Biol. Bd. 15. H. 2. 1923/24.
98. Steffan, P.: Handbuch der Blutgruppenkunde. I. F. Lehmanns Verlag München 1932.
99. Thomsen, O.: Z. f. Immun. Forschg.
100. Thomsen, O.: Z. f. Rassenphysiol. 3. 1931.
101. Thomsen, O.: Z. f. Hygiene. 1931.
102. Thomsen, O.: Z. f. Konstitutionslehre. 1931.
103. Thomsen, O.: Zentralbl. f. Hygiene. 18. 1929.
104. Thomsen, O.: Z. f. Rassenphysiol. Bd. 1. H. 3/4. 1929.
105. Thomsen, O.: Z. f. Rassenphysiol. Bd. 4. H. 3/4. 1931.
106. Thomsen, O.: Med. Welt. Nr. 25. 1931.
107. Thomsen, F. u. Clausen, J.: Das Vorkommen von Landsteinerschen Immunrezeptoren in der dänischen Bevölkerung. 1931. Ref. Zentralbl. f. Hygiene Bd. 25. 1931.
108. Troisier: Zentralbl. f. Hygiene. 18. 1929.
109. Wellisch: Z. f. Rassenphysiol. 1. 1928.
110. Wellisch: Z. f. Rassenphysiol. 1. H. 2. 1929.
111. Wellisch, W.: Z. f. Rassenphysiol. 2. H. 4. 1931.
112. Weinert, H.: Z. f. Rassenphysiol. Bd. 4. H. 1. 1931.
113. Wiener, Alexander u. Vaisberg: Kongreß-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 63. 1931.
114. Wiener, Alexander u. Vaisberg: Zentralbl. f. Hygiene. 1931.
115. Wiener, Alexander u. Vaisberg: Zentralbl. f. Bakteriologie. 1932.
116. Wiener Alexander and M. Vaisberg: Heredity of the agglutinogence M. and N. Landsteiner u. Levine. In: J. of Immun. 20. 1931. Ref.: Zentralbl. f. Hygiene Bd. 25. 1931. 13/14.
117. Sabolotny: Deutsche Z. f. gerichtl. Med. 16. 1931.

Lebenslauf

Am 27. Febr. 1906 wurde ich, Margot Frank, als Tochter des Oberbaurats Dr. Frank in Stuttgart geboren.

Von 1913 bis 1918 besuchte ich das Kgl. Katharinastift in Stuttgart. Von 1918 bis 1923 die Mädchenrealschule in Heilbronn und von 1923 bis 1926 die Oberrealschule in Heilbronn, allwo ich die Reifeprüfung 1926 ablegte.

Im WS. 1926 studierte ich in Stuttgart Naturwissenschaften, ab SS. 1927 in Tübingen Medizin. Nach bestandenem Physikum (Juli 1929) absolvierte ich das klinische Studium in Tübingen, Wien, München und in Würzburg, woselbst ich im Juni 1932 das Staatsexamen ablegte.